REVISTA ECUATORIANA DE CIENCIA, TECNOLOGÍA E INNOVACIÓN EN SALUD PÚBLICA
Código ISSN 2588-0551
DOI:10.31790/inspilip.v4i4.109.g185

Artículo de Revisión

Diabetes mellitus tipo 1: Una perspectiva para estudiantes de Ciencias de la Salud

Diabetes mellitus type 1: A perspective for Health Science students

Yépez-Zambrano Daniel[a], dr.danielyepez@gmail.com; **González-González** Manuel[b,c], dr.gonzalezmanuel@gmail.com; **Farfán-Cano** Harold[c], aka_raito_@hotmail.com; **Farfán-Cano** Galo[c,d], galofarcan@gmail.com; **Cervantes-Moreira** Kenny[c], kcm_1998@hotmail.com; **Cuenca-Guarnizo** Daniel[c], danielcuenca-17@hotmail.com; **Alcívar-Mora,** Jéssica[c], jessicaalcivar1205@gmail.com.

a. Universidad Católica de Santiago de Guayaquil, Ecuador.
b. Instituto Nacional de Investigación en Salud Pública-INSPI, Guayaquil, Ecuador.
c. Universidad de Guayaquil, Ecuador.
d. Universidad Rey Juan Carlos, España.

Correspondencia: Daniel Yépez Zambrano. **Email:** dr.danielyepez@gmail.com

Idenficación de la responsabilidad y contribución de los autores:
Los autores declaran haber contribuido de forma similar en la idea original (**CMK, CGD, AMJ, MGG, YZD, FCH, FCG**); diseño del estudio y recolección de datos (**MGG, FCG, ZYD, FCH**), análisis de datos, redacción del borrador (**ZYD, FCH, FCG,**) y redacción del artículo (**ZYD, GGM, FCH, FCG**).

Fecha de ingreso: 17/06/2020
Fecha de aprobación: 07/10/2020
Fecha de publicación: 08/10/2020

Acceso Abierto

Citación

Yépez-Zambrano D, et al. **Diabetes mellitus tipo 1: Una perspectiva para estudiantes de Ciencias de la Salud.** Revista Científica INSPILIP. 2020; V. (4), Número (3), Guayaquil, Ecuador. DOI: 10.31790/inspilip.v4i4.109.

Resumen

La presente breve revisión es una descripción de la diabetes mellitus tipo 1, una enfermedad metabólica crónica de origen autoinmune, cuya característica principal es la presencia de niveles elevados de glicemia en sangre. Esta patología está estrechamente relacionada con múltiples complicaciones a corto y largo plazo. Adicionalmente, el manejo inadecuado de la misma puede comprometer el estilo y la calidad de vida de los pacientes, secundario a la degeneración de importantes funciones metabólicas para mantener un ambiente interno estable y saludable. Por ello, se menciona la historia natural de la enfermedad, etiopatogenia, manifestaciones clínicas, complicaciones y tratamiento, enfocado a manera de recordatorio para los médicos generales.

Palabras clave: Diabetes Mellitus Tipo 1; Hiperglucemia; Cetoacidosis diabética, Enfermedad autoinmune.

Abstract

This brief review is a description of type 1 diabetes mellitus, a chronic metabolic disease of autoimmune origin, whose main characteristic is the presence of high levels of glycemia in the blood. This pathology is closely related to multiple complications in the short and long term. Additionally, the improper management of it can compromise the style and quality of life of patients, secondary to degeneration of important metabolic functions to maintain a stable and healthy internal environment. For this reason, mention is made of the natural history of the disease, etiopathogenesis, clinical manifestations, complications, and treatment, focused as a reminder to general practitioners.

Key words: Type 1 Diabetes Mellitus; Hyperglycemia; Diabetic ketoacidosis, Autoimmune disease.

Abstrato

A presente revisão é uma descrição de uma doença metabólica crônica de origem autoimune, diabetes mellitus tipo 1, cuja principal característica é a presença de altos níveis de glicemia no sangue. Essa patologia está intimamente relacionada a múltiplas complicações a curto e longo prazo; o manejo inadequado pode comprometer o estilo e a qualidade de vida dos pacientes, pois degeneram importantes funções metabólicas para manter um ambiente interno estável e saudável; por esse motivo, é feita menção à história da doença, etiopatogenia, manifestações clínicas, complicações e tratamento, focados como lembrete para os clínicos gerais.

Palavras-chave: diabetes mellitus tipo 1; hiperglicemia; cetoacidose diabética, doença autoimune.

Instroducción

La diabetes mellitus tipo 1 (DMT1) es una de las patologías crónicas más frecuentes de la edad pediátrica; es el resultado de la deficiencia completa o casi total de la producción de insulina, debido a la destrucción de las células β de los islotes de Langerhans en el páncreas.1,2

Actualmente se la clasifica en dos tipos, diabetes inmunomediada y diabetes idiopática tipo 1.3 La diabetes inmunomediada, conocida antiguamente como diabetes insulinodependiente o diabetes de inicio juvenil, representa el 5 al 10 % del total de casos y se debe a la destrucción autoinmune de las células β pancreáticas mediada por células.3 Mientras que en la diabetes idiopática tipo 1 se desconoce la etiología, no se ha evidenciado autoinmunidad en las células β, y los pacientes que la padecen se caracterizan por niveles de insulina permanentemente bajos (insulinopenia), siendo propensos al desarrollo de cetoacidosis diabética (CAD).3 En Estados Unidos la prevalencia se estima en cerca del 72 % en caucásicos europoides, 16 % en caucásicos hispánicos y 16 % en negros no hispanos.4
La DMT1 puede permanecer silenciosa por muchos años, en pacientes pediátricos la hiperglucemia sin acidosis suele ser la forma más común de presentación exacerbando síntomas como poliuria, polidipsia y pérdida de peso; la cetoacidosis diabética se puede presentar con menor frecuencia, aunque debuta con síntomas más graves que un paciente sin acidosis.5,6

El objetivo principal del tratamiento de la DMT1 consiste en conseguir un control metabólico óptimo manteniendo niveles de glucemia dentro de los parámetros normales, o en su defecto, próximos a la normalidad, evitando llegar a la hipoglicemia.

Desarrollo

Historia de la diabetes

A lo largo de la historia se han reportado enfermedades con características similares a la diabetes mellitus, incluso ya era conocida desde antes de la época cristiana; los escritos de aquellas épocas describen una enfermedad misteriosa con síntomas como sed, exagerada emisión de orina que atraía moscas y hormigas debido al sabor dulce de esta, incluso la llegaron a comparar con el sabor de la miel.7,8
Hasta mediados del siglo XIX la diabetes mellitus era considerada una enfermedad que afectaba principalmente a los riñones; Galeno (129-200) lo describió como una enfermedad específica de los riñones debido a una pérdida de sus facultades retentivas; sin embargo, en 1674 Thomas Willis (1621-1675) distinguió la diabetes de otras causas de poliuria por el sabor dulce que representaba a la orina de los diabéticos; por otra parte entre 1867 y 1868 Paul Langerhans realizó las primeras investigaciones de los islotes pancreáticos de los que tiempo después se demostró su función en el organismo; el surgimiento de la insulina en 1921 cambió totalmente la expectativa de

vida de los pacientes que padecían la enfermedad.8,9

Epidemiología

Las incidencias más altas a nivel mundial de DMT1 han sido reportadas en Finlandia y Cerdeña, donde se estima 37 a 65 casos por cada 100.000 niños menores de 15 años; sin embargo, en Estados Unidos la incidencia en niños y adolescentes caucásicos es de 23,6 por cada 100.000 por año y las tasas son ligeramente más bajas en niños de otros grupos raciales.6

Se estima que hay 340 a 536 millones de personas con DM en el mundo, de los cuales 25 millones viven en Sudamérica y el Caribe, cifra que incrementará en 52 % para el 2035; la prevalencia intrahospitalaria de DM1 en Colombia en el periodo comprendido entre 2012 y 2016 fue de 19 casos por cada 100.000 pacientes mayores de 13 años y fue más frecuente en mujeres con 61,3 %, la edad promedio al diagnóstico fue de 14,89 años; mientras que en Perú la DM1 tiene una incidencia de 0,4 por cada 100.000 al año.10-12

En Ecuador, acorde al INEC la diabetes mellitus es la segunda causa de mortalidad, alcanzando una tasa de 4.895 defunciones en el año 2017; sin embargo, cabe acotar que las estadísticas de mortalidad no diferencian entre los distintos tipos de diabetes mellitus.13

Etiopatogenia

La liberación de insulina está regulada principalmente por la presencia de glucosa, aminoácidos, ácidos grasos y cuerpos cetónicos, adicionalmente está regulado por factores como hormonas gastrointestinales, hormonas pancreáticas, neurotransmisores del sistema nervioso autónomo, activación del receptor β2 adrenérgico y la estimulación del nervio vago; pero los pacientes con DMT1 no cuentan con la liberación de insulina debido a la destrucción de carácter autoinmune de las células β de los islotes de Langerhans; la susceptibilidad genética es la causa principal de desarrollar esta patología, aproximadamente el 50 % de los factores de riesgo son de origen hereditario debido a la presencia de marcadores genéticos compatibles con la enfermedad desde el nacimiento, así no manifiesten síntomas y se encuentre en estado euglicémico; los marcadores inmunológicos serán detectables secundariamente a la exposición a ciertos factores ambientales como infecciones o toxinas, estos marcadores inmunológicos inician una reacción autoinmune por parte de los linfocitos T y B destruyendo las células β del páncreas, específicamente los linfocitos T CD8+ son los principales responsables de la reacción autoinmune, los linfocitos T CD4+ se encuentran presentes en menor porcentaje; también varios estudios han demostrado la actividad citolítica de las células NK teniendo un papel importante en el desarrollo de la enfermedad, de hecho, se encontró un número y función alterados de las células NK tanto en sangre periférica como en tejidos afectados.14,15

En condiciones normales, los mecanismos de autotolerancia (principalmente la tolerancia central) evitan la maduración intratímica de linfocitos autorreactivos a autoantígenos relacionados con la DMT1; sin embargo, un porcentaje de estas células autorreactivas son capaces de superar el proceso de selección y llegar a la circulación periférica; las células T autorreactivas que escapan de estos mecanismos de autotolerancia, reconocen varios antígenos que presentan las células β, como la isoforma 65 de la descarboxilasa del ácido glutámico 65 y 67, la proteína de choque térmico 65 (Hsp-65), la proinsulina, la cadena de insulina B, el antígeno asociado al insulinoma similar a la tirosina fosfatasa (IA2) y la proteína relacionada con la subunidad catalítica de la fosfatasa (IGRP) de la glucosa-6 específica de los islotes de glucosa-fosfatasa; más de 60 loci asociados con DMT1 se han identificado con la asociación del Antígeno Leucocitario Humano I (HLAI) y Antígeno Leucocitario Humano II (HLAII) que se encuentra en el cromosoma 6p21, con 50 % del riesgo; adicionalmente se ha determinado que 21 loci no HLA están asociados con DMT1, y 11 loci no HLA están asociados con la enfermedad celíaca, siendo siete las regiones cromosómicas compartidas entre las dos enfermedades; adicionalmente se ha establecido que 5 % de los pacientes con DMT1 pueden tener enfermedad celíaca, apareciendo usualmente primero la DMT1.15-18

La destrucción de las células β del páncreas se asocia principalmente con la activación de dos vías apoptóticas; la vía por la perforina-granzima y la vía del ligando Fas (FasL), estos inductores apoptóticos son sintetizados por células T citotóxicas y NK; la perforina, la granzima y algunas citocinas inflamatorias son liberadas sobre la superficie de la célula objetivo; por otro lado el exceso de glucosa de forma crónica contribuye a la evolución de la enfermedad e involucra la activación de la apoptosis por el receptor Fas a través del incremento en la producción de IL-1β por parte de las células β del páncreas.16

Código ISSN 2588-0551

Existe la hipótesis que presumen que las infecciones virales crónicas atípicas de las células β del páncreas desencadenan un estado de inflamación crónica del cual se desarrolla la autoinmunidad; con base en esta hipótesis se ha optado por terapias antivirales desarrollando vacunas contra enterovirus.19

Manifestaciones clínicas

Los pacientes con DMT1 en el 25 % de los casos como primera manifestación clínica, la cual se la define como una triada clínica conformada por hiperglucemia, acidosis metabólica y cetonemia; los pacientes con cetoacidosis diabética pueden presentar síntomas como poliuria, polidipsia, náuseas, vómitos, dolor abdominal, trastornos visuales, letargo, sensorio alterado, taquicardia, taquipnea y respiración de Kussmaul; generalmente los pacientes pueden presentar hipovolemia junto con hipotensión ortostática.20,21

El manejo de un paciente con cetoacidosis diabética se basa en la reversión del shock y la deshidratación, que inicialmente se la trata con solución salina, seguido del suministro de insulina intravenosa; además se busca obtener un equilibrio hidroelectrolítico corrigiendo los niveles de sodio, potasio y fósforo, evitando el uso de bicarbonato de sodio como tratamiento estándar en este tipo de pacientes.22

Dentro de la DMT1 idiopática existe un subtipo fulminante en la que el daño autoinmune es tan severo que la enfermedad tiene una rápida evolución y destrucción absoluta de todos los islotes de Langerhans en el páncreas desencadenando cetoacidosis severa, estos pacientes pueden llegar a sufrir con un paro cardiaco o muerte súbita; las causas específicas de este tipo raro de diabetes todavía son inciertas aunque probablemente esté relacionado con predisposición genética, autoinmunidad, infecciones virales y embarazo.22,23

Diagnóstico

Según los criterios de la American Diabetes Association (ADA), para el diagnóstico de DM se tiene en cuenta 4 variables: glucemia en ayunas mayor de 126 mg/dl (7.0 mmol/L), glicemia después de dos horas tras la sobrecarga oral de glucosa mayor de 200mg/dl, hemoglobina glicosilada ≥ 6,5% y glucemia aleatoria (a cualquier hora del día) mayor de 200 mg/dl; es importante realizar un diagnóstico precoz en los niños, evitando así la cetoacidosis diabética, además de que favorece el control metabólico a largo plazo. 24-26

Según la Sociedad Internacional de Diabetes Pediátrica y Adolescente (ISPA), los criterios para el diagnóstico de la cetoacidosis diabética son los siguientes: glucosa en sangre por encima de 200 mg/dl; acidosis metabólica, la cual se determina con un pH venoso por debajo de 7.30 o bicarbonato sérico por debajo de 15 mEq/l; y cetosis (cetonemia o cetonuria); y a su vez la cetoacidosis diabética se clasifica en leve, moderada y severa dependiendo si el pH está por debajo de 7.30, por debajo de 7.20 o por debajo de 7.10 respectivamente.27,28

Complicaciones

Las consecuencias que conlleva tener niveles altos de glucemia de manera crónica son múltiples, de todas las complicaciones que puede presentar un paciente con DMT1 la enfermedad macrovascular es la que más repercute en este tipo de pacientes, a menudo el desarrollo de la misma está acompañada de enfermedades microvasculares coincidentes como la retinopatía diabética, enfermedad renal diabética y la neuropatía periférica; para ponerlo en perspectiva, algunos autores mencionan que los pacientes diabéticos tienen 25 veces más probabilidades de presentar ceguera que un paciente no diabético, que la principal causa de insuficiencia renal en el adulto es por la nefropatía diabética, además que la neuropatía diabética es una complicación de mal pronóstico, ocurre cuando se llega a estadios de la enfermedad avanzados; dado el elevado riesgo de presentar enfermedad microvascular y macrovascular en pacientes con DMT1 es recomendable realizar precozmente estudios que valoran la progresión de las complicaciones previamente mencionadas y así frenar su desarrollo oportunamente; son muy útiles estudios como fondo de ojo, excreción de albúmina urinaria, y la tasa de filtración glomerular estimada; sin embargo, pocos estudios sirven para valorar las posibles asociaciones entre la DMT1 y el daño microvascular y macrovascular de manera directa.29,30

Como ya se mencionó, la retinopatía diabética es la causa más común de ceguera en individuos de entre 20 a 74 años y es la complicación vascular más frecuente en pacientes que presentan DMT1. Los pacientes recién diagnosticados tienen aproximadamente 25 % de desarrollarla al cabo de 5 años, 60 % después de 10 años y 80 % de probabilidades de presentarla después de 15 años; se clasifica en retinopatía diabética no proliferativa, caracterizada por la

presencia de microaneurismas y cierre vascular retiniano; y la retinopatía diabética proliferante, que se establece alrededor del 18 % en los 15 años después del diagnóstico de diabetes mellitus, caracterizada por neovascularización de los vasos retinianos y, por lo tanto, son susceptibles a hemorragias, fugas y fibrosis.31,32

La nefropatía diabética es otra complicación muy común en los pacientes diagnosticados con DMT1, su aparición generalmente está asociada con un riesgo cardiovascular sustancial y representa la principal causa de muerte en este tipo de pacientes; la patogénesis de la nefropatía diabética es atribuida a cambios en la función hemodinámica renal, específicamente por la hipertensión intraglomerular generando un aumento de la filtración glomerular, que resulta en la activación del sistema renina angiotensina aldosterona. La lesión renal la produce la presencia de fibrosis, generación de especies reactivas de oxígeno, vías proinflamatorias y aumento de la presión intraglomerular.33

Por último, una complicación que también comparte un puesto importante entre las relacionadas a la DMT1 es la neuropatía diabética, la cual es producto de la pérdida gradual de integridad de las fibras nerviosas tanto mielinizadas como no mielinizadas produciendo enfermedades musculares y articulares, deteriorando la capacidad nociceptiva, del tacto ligero y la termocepción; cuando el daño producido en las fibras nerviosas es significativamente grande se conduce al deterioro de la parestesia, la propiocepción y pérdida de los reflejos en el tobillo.32 La neuropatía diabética está asociada con el aumento de la incidencia de úlceras en pie, deteriorando la calidad de vida y aumentando la morbilidad; las úlceras en pie representan aproximadamente dos tercios de todas las complicaciones no traumáticas realizadas en Estados Unidos siendo 10 a 20 veces más común que en pacientes no diabéticos.33,34

Tratamiento

La terapia con insulina es la base del tratamiento en pacientes con DM1 y el objetivo de la terapia es reemplazar la hormona deficiente y alcanzar un estado euglucémico; además, cada paciente debe tener una terapéutica individualizada, ya que existen casos de intolerancia a la insulina exógena, por ese motivo existe una amplia variedad de insulinas que pueden modificar el esquema terapéutico
(tabla 1).29

Tabla 1. Esquema de insulinas. Modificado de Levitsky y Misra, Management of type 1 diabetes mellitus in children and adolescents, UpToDate 2019.22

Tipo de insulina	Inicio (horas)	Pico (horas)	Duración (horas)
Acción ultrarrápida			
Aspart rápida	0.1 a 0.2	1 a 3	3 a 5
Acción rápida			
Lispro/aspart/glulisine	0.15 a 0.35	1 a 3	3 a 5
Acción corta			
Regular	0.5 a 1	2 a 4	5 a 8
Acción intermedia			
Neutral protamine Hagedorn (NPH)	2 a 4	4 a 12	12 a 24
Neutral protamine lispro (NPL)	2 aprox.	6	15
Acción prolongada			
Glargine	2 a 4	8 a 12	22 a 24
Detemir	1 a 2	4 a 7	20 a 24
Glargine U300	2 a 6	-	30 a 36
Degludec	0.5 a 1.5	-	>42

Además del tratamiento farmacológico es importante que el paciente siga un estricto régimen dietético estructurado por un nutricionista, tratando de lograr un control glicémico óptimo; realizar ejercicio regularmente es fundamental para contrarrestar el sobrepeso producto del tratamiento con insulina; anualmente los pacientes con DMT1 deben estar vacunados contra la gripe y los niños deben recibir la vacuna antineumocócica.27

Gruessner & Gruesner, en su estudio en 2018, observaron que la supervivencia de los pacientes con trasplante de páncreas mejoró significativamente, dentro de los trasplantados 2001 al 2005 la supervivencia al año fue del 96,7 %, y a los 3 años del 91,9 %, en comparación con el periodo 2011-2016, donde la supervivencia al año alcanzó 97,9 %, y la supervivencia a 3 años ascendió a 95,5 %; mientras que la supervivencia a los 10 años, de los pacientes del periodo 2001 a 2005, fue de 72,3%.37
En Ecuador hay que considerar los requisitos como una limitación en aras de la posibilidad de ofertar esta alternativa terapéutica, ya que requiere de una cultura de donación de órganos implantada entre la población general, selección cuidadosa de los donantes, una for -

mación avanzada de los especialistas que efectuarán la extracción, así como el desarrollo de métodos modernos de preservación y el uso de tecnología favorable para la fisiología.35-37

Zeller y cols. presentaron un informe de casos de dos pacientes con soporte de Electronic Communication Weekly (ECW), el cual procesa los datos de las bombas de insulina de los pacientes y los sensores continuos de glucosa, generando informes semanales automatizados, que permiten individualizar el manejo de casos; sin embargo, se requiere más investigación en el avance de esta tecnología en conjunto con el soporte profesional y el autocuidado; el uso de tecnología de monitoreo es una herramienta que permite optimizar los niveles de glucemia, manteniendo los niveles en valores cercanos a lo normal, previniendo la hipoglucemia.38 La hipoglucemia es una complicación que se ha presentado casi desde el inicio de la terapia insulínica, la cual es el principal origen de la barrera en la implantación de esta, tecnologías como indicadores de Bolus, infusión de insulina subcutánea continua, monitoreo continuo de glucosa, terapia con bomba de sensor-agregado (SAP), terapia de insulina de circuito cerrado, infusión continua de insulina intraperitoneal, que permiten optimizar la terapia insulínica, la cual es el pilar del control y manejo de la DMT1, pero se han mencionado alternativas como la Pramlintida, así como se mantiene en investigación con la metformina, terapia de incretinas e inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2 (SGLT2).39-41

En un ensayo doble ciego, de tratamiento a objetivo de 52 semanas que involucró a 1.398 adultos aleatorizados 3:1, se probó la seguridad y eficacia de la liraglutida, contra placebo agregado a la insulina, en el cual se observó una reducción de 0,34 a 0,54 % de la HbA1c de la línea base de glicemia promedio de 8,2% (66 mmol/mol), y significativamente más para liraglutida con 1,8 y 1,2 mg en comparación con placebo; las dosis de insulina se redujeron con la adición de liraglutida, con lo cual se evidenció una reducción de la de la HbA1c, reducción del peso corporal medio, sin embargo, también se acompañó de tasas mayores de hipoglucemia sintomática con cetoacidosis, lo cual es una limitante del uso en pacientes con DMT1.42
Se ha comentado el uso de la terapia con células madre, con el objeto de producir células- β funcionales secretoras de insulina, con el objetivo de curar la diabetes, el potencial regenerativo intrínseco junto a las capacidades inmunomoduladoras de las células madre, son lo más destacable del potencial terapéutico de esta estrategia.43

Así también se ha comentado de forma favorable el uso de páncreas artificial o sistema híbrido de circuito cerrado (el primero de los cuales se aprobó en 2016), los cuales son eficaces y se ha demostrado mejores resultados glucémicos, reducción de la hipoglucemia y una aceptación positiva por parte de los usuarios finales en niños, adolescentes, adultos y mujeres embarazadas con DMT1.44

Bibliografía

1. Kasper D. Harrison, principios de medicina interna. 19th ed. Aravaca, Madrid: McGraw-Hill/ Interamericana de España; 2016. p 2399.
2. González Vergaz A, García Cuartero B, García la Calle C, Sánchez Salado L, Sánchez Escudero V, Fernández Rodríguez M. Diabetes mellitus tipo 1: veinte años después. Rev Esp Endocrinol Pediatr [Internet]. 2019 [cited 12 March 2020];10(2):26-32. Available from: endocrinologiapediatrica.org.
3. American Diabetes Association. 2. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of medical care in diabetes—2020. Diabetes Care [Internet]. 2019 [cited 27 September 2020];43(Supplement 1):S14-S31. Available from: https://doi.org/10.2337/dc20-S002
4. Skyler J, Bakris G, Bonifacio E, Darsow T, Eckel R, Groop L et al. Differentiation of diabetes by pathophysiology, natural history and prognosis. Diabetes [Internet]. 2016 [cited 27 September 2020];66(2):241-255. Available from: https://doi.org/10.2337/db16-0806
5. Chiang JL, Kirkman MS, Laffel LM, Peters AL; Type 1 diabetes sourcebook authors. Type 1 diabetes through the life span: a position statement of the American Diabetes Association. Diabetes Care. 2014;37(7):2034-2054. DOI:10.2337/dc14-1140.
6. Levitsky L, Misra M. Epidemiology, presentation, and diagnosis of type 1 diabetes mellitus in children and adolescents [Internet]. UpToDate. 2019 [cited 2 February 2020]. Available from: uptodate.com.
7. Sánchez Rivero Germán. Historia de la diabetes. Gac Med Bol [Internet]. 2007;30(2):74-78. Disponible en: scielo.org.bo.
8. Das AK, Shah S. History of diabetes: from ants to analogs. J Assoc Physicians India 2011;59(Suppl.):6-7.
9. Eknoyan G, Nagy J. A history of diabetes mellitus or how a disease of the kidneys evolved into a kidney disease. Advances in Chronic Kidney Disease. 2005;12(2):223-229.
10. Arnold Domínguez, Yuri, Licea Puig, Manuel E. y Hernández Rodríguez, José. Algunos apuntes sobre la

el Perú. Diagnóstico. 2018;55(4):173-182.
12. Palmezano-Díaz JM, Figueroa-Pineda CL, Rodríguez R, Plazas-Rey L, Corredor-Guzmán K, Pradilla-Suárez LP et al. Características clínicas y sociodemográficas de pacientes con diabetes tipo 1 en un Hospital Universitario de Colombia. Med. interna Méx. [revista en la Internet]. 2018 Feb [citado 2019 Nov 02]; 34(1): 46-56. Disponible en: https://doi.org/10.24245/mim.v34i1.1825.
13. INEC. Infografía "Causas de enfermedad y muerte 2019". Disponible en: ecuadorencifras.gob.ec
14. Lee H, Hwang J. Genetic Aspects of type 1 diabetes. Annals of Pediatric Endocrinology & Metabolism [Internet]. 2019 [cited 3 November 2019];24(3):143-148. Available from: e-apem.org.
15. Marca V, Giancheschi E, Fierabracci A. Type 1 Diabetes and Its multi-factorial pathogenesis: The putative role of NK cells. International Journal of Molecular Sciences. 2018;19(3):794.
16. Cervantes-Villagrana R, Presno-Bernal J. Fisiopatología de la diabetes y los mecanismos de muerte de las células β pancreáticas. Revista de Endocrinología y Nutrición [Internet]. 2013 [cited 3 November 2019];21(3):98-106. Available from: medigraphic.com
17. Smyth, DJ, Plagnol, V., Walker, NM, Cooper, JD, Downes, K., Yang, JHM, Todd, JA, Et all (2008). Variantes genéticas compartidas y distintas en la diabetes tipo 1 y la enfermedad celíaca. New England Journal of Medicine, 359 (26), 2767–2777. DOI: 10.1056/nejmoa0807917.
18. Goodwin, G. (2019). Type 1 Diabetes mellitus and celiac disease: Distinct autoimmune disorders that share common pathogenic mechanisms. Hormone Research in Paediatrics, 1–8. DOI:10.1159/000503142.
19. DiMeglio, L. A., Evans-Molina, C., & Oram, R. A. (2018). Type 1 diabetes. The Lancet, 391(10138), 2449–2462. DOI:10.1016/s0140-6736(18)31320-5.
20. Inzucchi S, Lupsa B. Clinical presentation, diagnosis, and initial evaluation of diabetes mellitus in adults [Internet]. UpToDate. 2019 [cited 20 October 2019]. Available from: uptodate.com.
21. Karslioglu French, E., Donihi, AC y Korytkowski, MT (2019). Cetoacidosis diabética y síndrome hiperglucémico hiperosmolar: revisión de la diabetes descompensada aguda en pacientes adultos. BMJ, l1114. DOI: 10.1136/bmj.l1114.
22. Del Pozo Paulina, Aránguiz Diego, Córdova Guiliana, Scheu Christian, Valle Patricio, Cerda Jaime et al. Clinical profile of children with diabetic ketoacidosis in fifteen years of management in a Critical Care Unit. Rev. chil. pediatr. [Internet]. 2018;89(4): 491-498. Disponible en: http://dx.doi.org/10.4067/S0370-41062018005000703.
23. You W, Yang J, Liu Y, Wang W, Zhu L, Wang W et al. Fulminant type 1 diabetes mellitus. Medicine. 2019;98(5):e14319.
24. American Diabetes Association. 2. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2019. Diabetes Care [Internet]. 2018 [cited 20 October 2019];42(Supplement 1):S13-S28. Available from: https://doi.org/10.2337/dc19-S002.
25. García García E. Actualización en diabetes tipo 1. En: AEPap (ed.). Curso de Actualización Pediatría 2017. Madrid: Lúa Ediciones 3.0; 2017. p. 397-403.
26. Sabag-Ruiz, Enrique, Álvarez-Félix, Andrés, Celiz-Zepeda, Sergio, Gómez-Alcalá, Alejandro V., Complicaciones crónicas en la diabetes mellitus. Prevalencia en una unidad de medicina familiar. Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social [Internet]. 2006;44(5):415-421. Recuperado de: portal.amelica.org.
27. Wolfsdorf J, Allgrove J, Craig M, Edge J, Glaser N, Jain V et al. Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state. Pediatric Diabetes. 2014;15(S20):154-179.
28. Souza L, Kraemer G, Koliski A, Carreiro J, Cat M, Lacerda L et al. Diabetic ketoacidosis as the initial presentation of type 1 diabetes in children and adolescents: epidemiological study in southern Brazil. Revista Paulista de Pediatria. 2020;38.
29.Levitsky L, Misra M. Management of type 1 diabetes mellitus in children and adolescents [Internet]. UpToDate. 2019 [cited 4 October 2019]. Available from: uptodate.com.
30. Lovshin J, Bjornstad P, Lovblom L, Bai J, Lytvyn Y, Boulet G et al. Atherosclerosis and microvascular complications: Results from the canadian study of longevity in type 1 diabetes. Diabetes Care. 2018;41(12):2570-2578.
31. Lovshin J, Lytvyn Y, Lovblom L, Katz A, Boulet G, Bjornstad P et al. Retinopathy and RAAS Activation: Results from the canadian study of longevity in type 1 diabetes. Diabetes Care. 2018;42(2):273-280.
32. Agroiya P, Alrawahi A. Pediatric diabetic retinopathy: Experience of a tertiary hospital in Oman. Middle East African Journal of Ophthalmology. 2019;26(4):189.

33. Lytvyn Y, Bjornstad P, Lovshin J, Boulet G, Farooqi M, Lai V et al. Renal hemodynamic function and RAAS activation over the natural history of type 1 diabetes. American Journal of Kidney Diseases. 2019;73(6):786-796.
34. Feldman E. Screening for diabetic polyneuropathy [Internet]. UpToDate. 2020 [cited 7 April 2020]. Available from: uptodate.com.
35. Armstrong D, Asla R. Management of diabetic foot ulcers [Internet]. UpToDate. 2020 [cited 7 April 2020]. Available from: uptodate.com.
36. Sun J, Wang Y, Zhang X, Zhu S, He H. Prevalence of peripheral neuropathy in patients with diabetes: A systematic review and meta-analysis. Primary Care Diabetes [Internet]. 2020 [cited 7 April 2020]. DOI: 10.1016/j.pcd.2019.12.005.
37. Gruessner A, Gruessner R. Pancreas transplantation for patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus in the United States. Gastroenterology Clinics of North America [Internet]. 2018 [cited 27 September 2020];47(2):417-441. Available from: https://doi.org/10.1016/j.gtc.2018.01.009.
38. Zeller W, DeGraff R, Zeller W. Customized treatment for type 1 diabetes patients using novel software. Journal of Clinical and Translational Endocrinology: Case Reports [Internet]. 2020 [cited 14 May 2020];16:100057. Available from: https://doi.org/10.1016/j.jecr.2020.100057.
39. Jacob P, Chandran S, Choudhary P. Treatment of type 1 diabetes complicated by problematic hypoglycemia. Transplantation, bioengineering and regeneration of the endocrine pancreas [Internet]. 2020 [cited 14 May 2020];:391-406. Available from: https://doi.org/10.1016/B978-0-12-814833-4.00032-0.
40. American Diabetes Association. 9. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: Standards of medical care in diabetes—2020. Diabetes Care [Internet]. 2019 [cited 14 May 2020];43(Supplement 1):S98-S110. Available from: https://doi.org/10.2337/dc20-S009.
41. American Diabetes Association. 8. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: Standards of medical care in diabetes—2018. Diabetes CareAmerican Diabetes Association [Internet]. 2017 [cited 14 May 2020];41(Supplement 1):S73-S85. Available from: https://doi.org/10.2337/dc18-S008
42. Mathieu C, Zinman B, Hemmingsson J, Woo V, Colman P, Christiansen E et al. Efficacy and safety of liraglutide added to insulin treatment in type 1 diabetes: The ADJUNCT ONE Treat-To-Target Randomized Trial. Diabetes Care [Internet]. 2016 [cited 14 May 2020];39(10):1702-1710. Available from: https://doi.
44. Boughton C, Hovorka R. Is an artificial pancreas (closed-loop system) for Type 1 diabetes effective? Diabetic Medicine [Internet]. 2018 [cited 14 May 2020];36(3):279-286. Available from: https://doi.org/10.1111/dme.13816